

1999

Président : Monsieur le Professeur J. GERBEAUX

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-:-:-:-

ANNEE 1971

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplome d'Etat

par COLOVOS Henri

né le 6. juillet 1923 à Paris Xème

-:-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-:-:-:-:-:-

LES MALFORMATIONS ASSOCIEES AU SYNDROME DE RUBINSTEIN TAÏBI
Deux observations dont une avec malformation bronchique

Président : Monsieur le Professeur J. GERBEAUX



UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT - ANTOINE

-:-:-:-:-

Professeurs titulaires :

MM	ANDRE R.	Hématologie
	BRISAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	BUGNARD L.	Biophysique
	CAROLI J.	Médecine
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHERIGIE E.D.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GOSSET J.	Chirurgie
	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	LELORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie
	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556024_0034

MM	NICK J.	Neurologie
	ORCEL L.	Anatomie pathologique
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	POLONOVSKI J.	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie
	WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

MM	BRICOUT F.	Bactériologie - Virologie
	CHALUT J.	Radiologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
MM	DUHAMEL G.	Hématologie
	GIRARD F.	Physiologie
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie

Maîtres de Conférence Agrégés

MM	AKOUN G.	Médecine	MM	HERMAN D.	Médecine
	ARDAILLOU A.	Physiologie		HUGUET Cl.	Chirurgie
	BAUX S.	Chirurgie		HUGUIER M.	Chirurgie
	BITKER M.	Urologie		JACQUILLAT Cl.	Hématologie
	BOURY G.	Chirurgie		LASFARGUES G.	Pédiatrie
	CATINAT J.	Médecine		LEVY V.G.	Médecine
	CHEYMOL G.	Pharmacologie		MALAFOSSE M.	Chirurgie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.		MENSCH B.	Biophysique
	CLOAREC M.	Médecine		MERY J. Ph.	Nephrologie
Mme	COMBRISSEON A.	Immunologie	Mme	MIGNON Fr.	Nephrologie
	CONTAMIN Fr.	Médecine		OPOLON J.P.	Médecine
	COSCAS G.	Ophtalmologie		PIERON	Médecine
	DAUTRY P.	Chirurgie		PISSARRO B.	Médecine préventive
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		POULET J.	Médecine
	DOYON D.	Radiologie		RAMPINI Cl.	Biochimie
	DRY J.	Médecine		RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique		ROLAND J.	Ana-Path
	GAUTIER H.	Physiologie		SALAT J.	Obstétrique
	GRUNER	Chirurgie infantile		SALMON Ch.	Hématologie
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie		SANTARELLI J.	Obstétrique
	GUIRAUDON G.	Anatomie		WARGON	Médecine expérimentale
	PAQUELIN	O.R.L.		WEINMANN S.	Biochimie

Enseignants Associés

M.C.A. Associé - M ELIAKIS E.

Médecine légale

Enseignants Contractuels

M KIRSCH Francis

Physiologie biochimique

A Monsieur le Professeur GERBEAUX

Il m'a fait le très grand honneur
de me confier le sujet de cette
thèse et d'en accepter la prési-
dence

Avec mes sentiments de très respec-
tueuse reconnaissance

A Messieurs les Docteurs

TOURNIER et GRUNBERG

de l'Hôpital Trousseau

qui m'ont conseillé et assisté dans

la réalisation de ma thèse

Mon amitié reconnaissante

A mes Maîtres des Hôpitaux de PARIS :

Messieurs

RUBENS-DUVAL

MERLE D'AUBIGNE

DEROT

MARLAND

CABROL

BONFILS

LEPERCQ

LE LAURIER

avec mes sentiments de respectueuse

reconnaissance

A mes Filles

A ma Femme

A ma Soeur

A mes Parents

A mes Amis

- P L A N -

- INTRODUCTION

- ETUDE DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES

- ETUDE DU SYNDROME DE RUBINSTEIN TAYBI

1 - HISTORIQUE

2 - FREQUENCE

3 - ETUDE CLINIQUE

4 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

5 - HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

6 - LES PROBLEMES THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIC

- CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

Depuis la description initiale par RUBINSTEIN et TAYBI en 1963 d'un syndrome dysmorphique particulier avec arriération mentale, la réalité de cette entité clinique a été confirmée par plus de 114 observations.

Dans le même temps le tableau clinique de cette affection s'est enrichi de nombreuses anomalies qui, sans être constantes sont retrouvées de façon habituelle chez ces malades. Celles-ci peuvent intéresser pratiquement tous les appareils qu'il s'agisse :

- des organes génito-urinaires
- du système cardio-vasculaire
- ou de l'appareil locomoteur

A l'occasion de deux malades qu'il nous a été donné d'observer dans le service du Professeur GERBEAUX à l'Hopital Trousseau, il est possible de reprendre les différents éléments de cette maladie et d'insister à propos de l'un d'eux sur la possibilité et la gravité des manifestations respiratoires.

- OBSERVATION NUMERO 1

L'enfant Thierry B.S..., né le 26 janvier 1965, est admis le 10 décembre 1969, à l'âge de 5 ans dans le service du Professeur GERBEAUX à l'Hopital Trousseau pour :

crise douloureuse abdominale paroxystique

A l'examen des antécédents de l'enfant on apprend que celui-ci est né à terme, pesant 2 750 grammes après une grossesse et un accouchement normaux.

On note qu'à trois reprises à l'âge de quatre, cinq et six mois l'enfant présente un épisode de diarrhée aigue et une otite.

En 1968, à l'âge de 3 ans $\frac{1}{2}$, une crise convulsive est observée en l'absence de température. Au décours de la crise l'électroencéphalogramme était discrètement perturbé. Un traitement permanent par le Phénobarbital est alors institué. Deux mois plus tard l'électroencéphalogramme montrait une anomalie discrète.

Thierry est le quatrième enfant de la famille, les trois autres sont un garçon et deux filles en bonne santé. A noter chez l'une des filles des anomalies des pouces.

Le père âgé de 40 ans est porteur d'un ulcère.

La mère âgée de 40 ans a présenté en 64 - 65 une tuberculose pulmonaire, son faciès est particulier par l'obliquité anti-mongoloïde des yeux, le nez fortement busqué, aquilin ; par ailleurs elle présente au niveau des pouces un élargissement de la phalange distale . (figure 0)

A l'examen de l'enfant lors de son admission, il s'agit d'un garçon de 6 ans $\frac{1}{2}$, pesant 16, 400 kgs, mesurant 1 mètre 06 (- 3 dérivations standard), avec un périmètre cranien de 49 cm 5. Il présente un faciès particulier. Cette dysmorphie comporte : (figures 1 et 2)

- un nez en bec d'aigle
- un épicanthus bilatéral
- un allongement très net des cils
- une obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales
- des oreilles de grande taille mais normalement implantées
- au niveau des mains on note un élargissement des pouces au niveau de la deuxième phalange
- la même anomalie est retrouvée sur les gros orteils
- il n'y a pas de cryptorchidie
- le reste de l'examen somatique est normal

L'étude radiologique du squelette montre :

- une hypoplasie du massif facial
- un index iliaque proche de la normale (60) (figure 3)
- les dernièresphalanges sont courtes et larges surtout au niveau du pouce, le noyau épiphysaire est situé assez haut, il existe une ébauche de déformation en cône.
- le squelette du pied apparaît raccourci avec brièveté du tarse, gros orteils élargis à leur extrémité et surtout raccourcis au niveau de la phalange distale (fig. 4)
- enfin il existe un spina bifida de C1
- l'âge osseux est à peu près de 5 ans $\frac{1}{2}$ pour un âge réel de 6 ans $\frac{1}{2}$

L'examen du dermatoglyphe montre la présence d'arches sur les dix doigts,

avec un indice de transversalité un peu élevé (Baheux)

(Fig 5)

L'histoire douloureuse abdominale qui a justifié l'hospitalisation de l'enfant, a débuté au décours d'une otite fébrile. Il s'agit de douleurs de siège épigastrique, paroxystiques, sans nausées ni vomissements, sans perte de l'appétit et sans diarrhée.

A l'examen, l'abdomen est apparu légèrement ballonné mais mobile avec la respiration, le palper abdominal était normal, le toucher rectal également.

L'examen de l'abdomen sans préparation montre sur des clichés pris à 24 heures d'intervalle quelques niveaux liquides sur le grêle avec quelques anses dilatées.

L'hémogramme montre une leucocytose à 11 500 avec 76 % de polynucléaires neutrophiles.

Malgré l'absence de diagnostic et devant la répétition des manifestations douloureuses, une laparotomie exploratrice est pratiquée. Celle-ci montre une ascite de moyenne abondance, un iléon d'aspect succulent et oedémateux et des adénopathies mésentériques d'autant plus importantes que l'on se rapproche du grêle terminal. L'appendice a un aspect inflammatoire, il est enlevé. Les suites opératoires sont simples mais les crises douloureuses persistent inchangées.

Le transit baryté gastro-duodénal sera pratiqué ultérieurement et ne montrera pas d'anomalie, en particulier pas d'ulcère.

Au total, la signification de ces crises douloureuses abdominales n'apparaît pas clairement. Le diagnostic retenu d'adénite mésentérique apparaît le plus vraisemblable, une comitialité à expression viscérale a pu être envisagée.

L'évolution du syndrome douloureux abdominal s'est faite en deux mois vers l'apaisement.

Depuis 18 mois l'enfant n'a plus présenté de douleurs épigastriques.

Sur le plan neurologique, cet enfant présente des troubles discrets de la marche qui est mal assurée et talonnante. Un examen psychologique de l'enfant apporte peu de renseignements en raison de la difficulté du contact. Les électroencéphalogrammes montrent des bouffées d'ondes lentes à prédominance droite, l'enfant bénéficie depuis janvier 1970 d'un traitement par le Phénobarbital et les Hydantoïnes.

En conclusion, il s'agit d'un enfant de 6 ans $\frac{1}{2}$ qui présente une dysmorphie faciale et des extrémités qui peut être rattachée au syndrome de Rubinstein Taybi. Il s'y associe peut être une comitialité et en tous cas des anomalies de l'électroencéphalogramme.

Cette observation est particulière car la même dysmorphie est retrouvée chez la mère et chez la soeur.

- OBSERVATION NUMERO 2

L'enfant Jean Luc C..., né le 6 mai 1967, est admis le 3 novembre 1967 à l'âge de 6 mois dans le service du Professeur GERBEAUX à l'Hopital Trousseau venant du Centre Hospitalier de Blois pour bilan.

A l'analyse des antécédents de l'enfant on apprend qu'il est né à terme avec un poids de naissance de 3 500 grammes. La mère a fait au cours de la grossesse un syndrome vasculo-rénal.

La faiblesse du cri, l'existence d'une cyanose dès la naissance ont imposé l'oxygénothérapie.

Lors des trois premiers mois de la vie l'enfant était anorexique présentait des troubles de la déglutition avec toux et cyanose.

Il fut hospitalisé à Blois à l'âge de quatre mois pour retard de développement. A plusieurs reprises il présente alors des épisodes fébriles avec toux, encombrement pulmonaire, imposant une antibiothérapie.

Le test de la sueur est normal.

La radiographie de thorax montre alors une opacité latéro-trachéale droite.

L'électrocardiogramme une déviation droite de l'axe de Q.R.S. (+ 150°), enfin

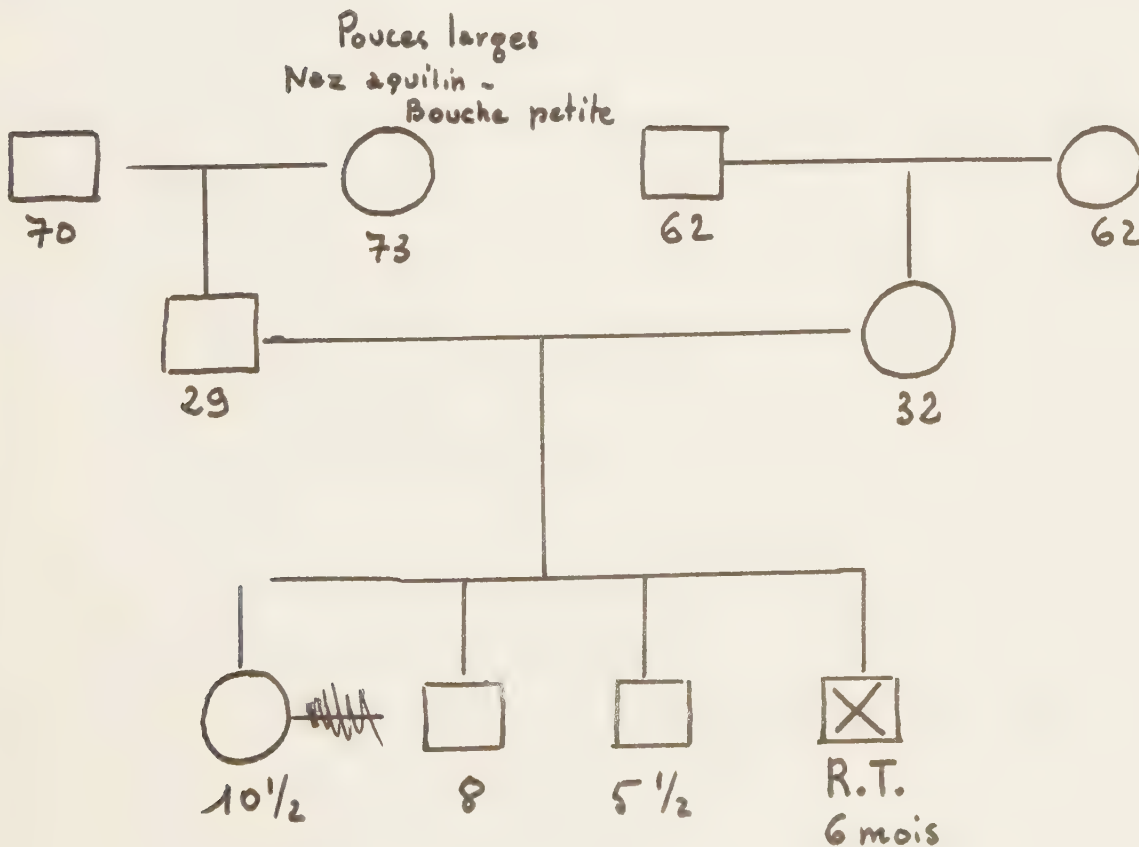
l'électroencéphalogramme est perturbé montrant un retard de maturation.

L'étude de la famille apprend que le père âgé de 29 ans et la mère âgée de 32 ans sont normaux et non consanguins. L'enfant a deux frères et une soeur normaux.

On note seulement du coté paternel une grand mère qui présentait une dysmorphie faciale avec nez aquilin, microstomie et des pouces élargis.

ARBRE GENEALOGIQUE

(1967)



A l'examen lors de l'admission,

Jean Luc âgé de 6 mois pèse 5 400 grammes, mesure 61 cms⁵, le périmètre cranien est de 40 cms.

La dysmorphie est caractérisée par un front petit avec des bosses frontales proéminantes, des pariétaux très obliques en bas et en avant au niveau des yeux, il existe un strabisme convergent avec hypertélorisme discret et épicanthus du coté droit. Les fentes palpébrales sont étroites, fortement obliques en bas et en dehors.

Le nez est fin, long, le septum nasal débordé des ailes narinaires, la columelle est absente.

La bouche est petite, le menton un peu en retrait, les oreilles mal ourlées mais leur implantation, leur taille et leur consistance sont normales. (figures 6 - 7 - 8 - 9)

La fontanelle est large de 4 cms $\frac{1}{2}$, la suture sagittale se prolonge en avant sur 2 cms.

L'examen du cou est sans anomalie.

A noter une tâche angiomateuse sur le front et une hypotrichose nette.

Au niveau des membres, les bras ont un aspect trapu, les doigts sont un peu épais, leur dernière phalange est aplatie, surtout celle des pouces qui a un aspect en spatule, les ongles sont normaux. (fig 10)- 11)

Les cuisses sont courtes, les pieds épais et plats.

Le thorax semble allongé et présente une déformation en entonnoir surtout du coté droit. (figure 12)

A l'examen cardiaque, il existe un souffle systolique maximum au quatrième cinquième espace gauche avec un éclat du deuxième bruit, les pouls

fémoraux sont bien perçus.

L'examen abdominal ne montre ni hépatomégalie, ni splénomégalie, il n'y a pas de gros rein. Il existe une cryptorchidie bilatérale.

Le développement moteur est nettement perturbé : l'enfant ne tient pas sa tête, il existe une hypotonie avec angle poplité à 100, des reflexes archaïques non disparus à l'exception du grasping des mains.

L'examen du dermatoglyphe montre quelques anomalies :

Main gauche : pas de pli de flexion au pouce

Triradius axial en T'

boucle radiale sur l'éminence hypothénar

Triradius sous-digitaux : absence sur l'annulaire

pelotes

Triradius accessoire au-dessous de l'annulaire

Main droite : pli de flexion du pouce peu marqué

Triradius axial en T

Boucle radiale hypothénar

Boucle cubitale

Arches sur les trois phalangettes

Tourbillon sur l'annulaire

Boucle radiale sur l'auriculaire

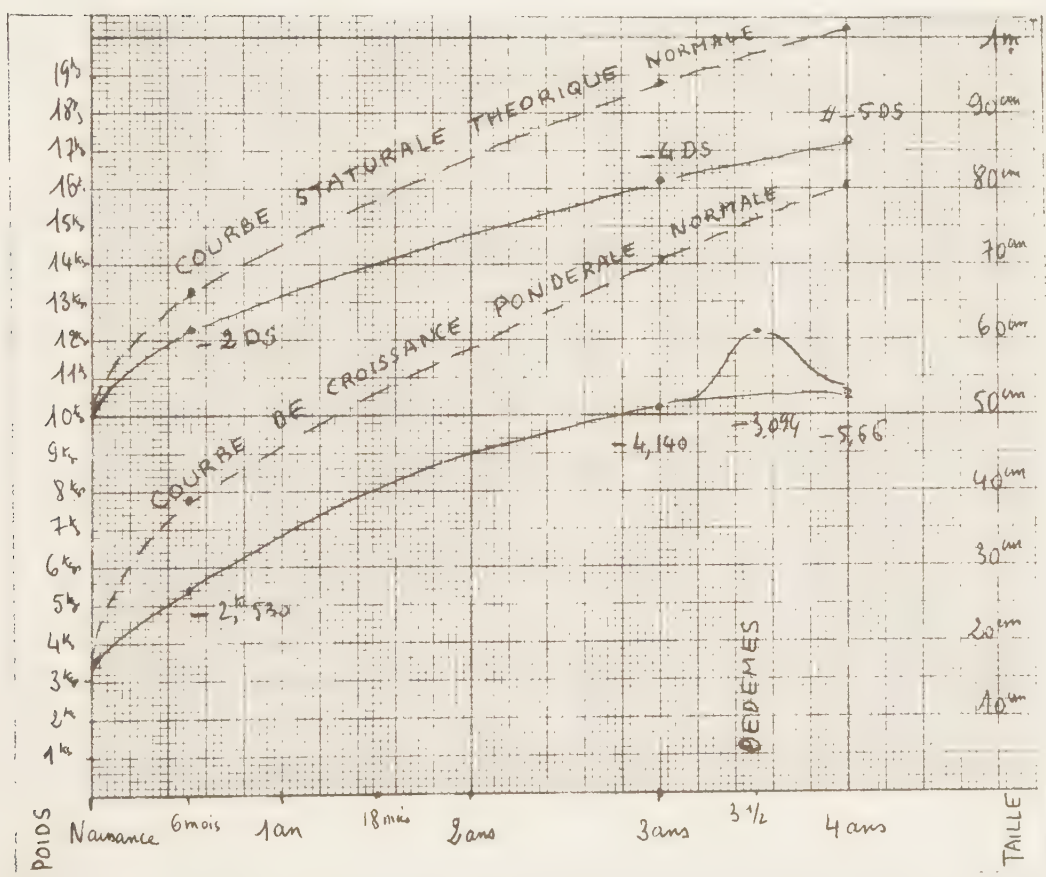
Pied droit et gauche : présence de fourbillon

L'évolution staturo-pondérale montre la persistance et l'aggravation d'un retard de l'ordre de 4 dérivations standard sur une période de quatre ans, de 1967 à 1971

Le rôle de la cardiopathie et des troubles respiratoires est certainement important dans ce déficit.

Le développement psychomoteur est gravement perturbé

- l'enfant sourit à 6 mois
- présente à 22 mois seulement les acquisitions d'un enfant de 8 mois
- à l'âge de 4 ans il se présente comme un débile profond



COURBES DE CROISSANCE STATURALE ET PONDERALE

Le déficit statural et pondéral est grave.

DATES	AGE	POIDS		TAILLE	DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR	PERIMETRE CRANIEEN
		Réel	Normal			
6. 5.67	NAISSANCE	3.500	3.500	50,5		
3.11.67	6 MOIS	5.400	7.950	61,5	2-3 MOIS sourit	40
25.3.69	22 MOIS				8 MOIS	
26.7.70	3 ANS	10.080	14.220	81 cms		
11.11.70	3ANS ½	12.225	15.320		10 MOIS	
16. 5.71	4 ANS	10.400	16.060	86 cms	UN AN marche	46

Sur le plan neurologique : un nystagmus est retrouvé de façon intermittente, l'examen du fond d'oeil montre une rétine un peu atrophique avec remaniements pigmentaires de la région maculaire.

L'électroencéphalogramme montre un tracé nettement ralenti par rapport à la normale, accru en amplitude et d'une grande monotonie.

La recherche d'une malformation rénale par urographie intra-veineuse a montré à droite des tiges calicielles supérieures allongées, à gauche des cavités rénales déformées avec un petit diverticule inférieur. (figure 13)

Le bilan de la cardiopathie :

Celle-ci comporte :

Le souffle systolique donnant un frémissement à la palpation et un éclat du deuxième bruit ; une tachycardie à l'occasion des épisodes de décompensation.

Une pression artérielle normale.

A la radiographie du thorax, une cardiomégalie considérable et globale. (figure 14)

A l'électrocardiogramme, il existe une tachycardie sinusale, une hypertrophie auriculaire droite, un axe de Q.R.S. à 180° et une hypertrophie ventriculaire droite considérable.

Une angiographie a été pratiquée pour préciser la nature de cette cardiopathie. Elle a révélé l'existence d'un canal artériel à faible débit et sans modification notable des pressions, incapable d'expliquer l'importance de la séméiologie respiratoire et de la cyanose. (figures 15 à 18)

L'enfant a bénéficié d'une digitalisation permanente jusqu'à l'âge de quatre ans.

Les troubles respiratoires sont au premier plan de la maladie de Jean Luc et en font la gravité.

- Dès la naissance il existe une cyanose, une toux fréquente et des difficultés de la déglutition
- Dès le premier mois il existe des infections broncho-pulmonaires avec toux et encombrement bronchique. La possibilité d'une mucoviscidose a d'ailleurs été discutée puis éliminée par le test de la sueur qui est normal.
- Ultérieurement l'enfant a présenté a de nombreuses reprises des épisodes dyspnéiques avec toux grasse, aggravation de la cyanose.
- En mars 1969 est survenu un tableau de grande détresse respiratoire avec fièvre, dyspnée intense, battements des ailes du nez et quelques jours plus tard une véritable vomique a été observée avec rejet de pus en grande quantité.

Le tableau réalisé est celui d'une broncho-pneumonie.

- Ultérieurement une insuffisance respiratoire chronique permanente va s'installer. Elle se traduit par une cyanose et une dyspnée permanente, une baisse de la PaO₂ (43 millimètres de mercure), une polyglobulie à six millions, une hémoglobine à 15 grammes.

L'examen radiologique du thorax montre à l'âge de six mois à droite une opacité du tiers supérieur du champ pulmonaire. Cette opacité est peu dense. A droite de la trachée il existe une opacité à contours externes nets et rectilignes. Les deux tiers inférieurs du champ pulmonaire apparaissent distendus et hyperclairs. Du côté gauche, le champ pulmonaire paraît normal. Il existe également un emphysème rétro-sternal.

Les tomographies retrouvent les mêmes anomalies. (figures 19 - 20)

- A l'âge de dix mois, l'opacité latéro-trachéale persiste inchangée, la zone hyperclaire est toujours présente, il existe en plus une hyperclarté de la base gauche, l'ombre des artères pulmonaires apparaît très augmentée de volume.
- A l'âge de deux ans, à l'occasion de l'épisode de broncho-pneumonie, l'examen radiologique du thorax montre des opacité étendues du champ pulmonaire gauche, tandis qu'à droite l'opacité latéro-trachéale persiste de même que l'hyperclarté.
- A trois ans et demi, les clichés montrent en plus de la cardiomégalie qui s'est accentuée une importante hyperclarté rétro-sternale déformant le thorax, de nombreuses opacités nodulaires existent dans les deux champs pulmonaires, elles prédominent au voisinage des hiles.

A la bronchographie (Dr CREMER, Dr TOURNIER) la trachée apparaît volumineuse, son diamètre tant sagittal que frontal paraît nettement supérieur à la normale.

A droite il existe des anomalies des contours bronchiques, les bronches apparaissent moniliformes. Seules les bronches proximales sont imprégnées par le produit de contraste. Il existe une véritable amputation de tout le système bronchique distal.

Par ailleurs, il existe de très importantes anomalies de la distribution spatiale des lobes pulmonaires. Le lobe supérieur droit occupe un espace très réduit au niveau de l'apex postérieur. Le segment apical du lobe supérieur est rétracté le long de la trachée et explique l'opacité latéro-trachéale visible sur les clichés standard. On a l'impression que le point de départ de la lobaire supérieure est franchement anormal, en réalité, il semble qu'il s'agisse d'une anomalie apparemment secondaire au refoulement en arrière du lobe supérieur bien visible sur le profil. La pyramide basale occupe de la même façon un espace très réduit au niveau de la gouttière costo-vertébrale. Quant à la lobaire moyenne, elle se divise en deux branches très écartées l'une de l'autre, la supérieure se dirige en haut et en avant, l'inférieure est presque horizontale. (figures 21 - 22 - 23)

En conclusion, il apparaît sur ces bronchographies qu'il existe un lobe supérieur et un lobe inférieur en grande partie rétractés et d'autre part une très importante distension du lobe moyen expliquant l'hyperclarté constatée sur les standards. Sur le bronchogramme de profil toutes les bronches sont plaquées dans la gouttière vertébrale en arrière du plan trachéal. Enfin on ne note pas d'empreinte vasculaire nette sur ce bronchogramme telles que pourrait en réaliser des artères pulmonaires dilatées.

L'arbre bronchique gauche n'a pu être exploré, sa partie proximale apparaît cependant normale.

La bronchoscopie avait montré une muqueuse congestive de l'arbre trachéo-bronchique, souillée de quelques mucosités purulentes assez adhérentes.

L'angiographie, outre les renseignements qu'elle a fourni pour expliquer la cardiopathie montre : (figures 15 à 18) une artère pulmonaire et ses branches extrêmement dilatée expliquant ainsi les opacités péri-hilaires visibles sur les clichés standard. Il n'est pas noté d'hypovascularisation du territoire pulmonaire hyperclair.

Le cathétérisme montre en outre une hypertension importante dans l'artère pulmonaire et ses branches (76 - 40) avec pression moyenne à 50 millimètres de mercure.

En conclusion, le problème respiratoire que pose cet enfant et qui se traduit par : des infections répétées

et secondairement par une grande insuffisance respiratoire chronique avec cyanose et coeur pulmonaire chronique, est expliqué en grande partie par les anomalies d'aspect du système bronchique et l'existence d'une rétraction considérable des lobes supérieur et inférieur et une distension du lobe moyen.

En résumé :

L'enfant Jean Luc C..., présente un état dysmorphique permettant le diagnostic de syndrome de RUBINSTEIN TAYBI par les anomalies du faciès

et des extrémités.

Il s'y associe :

- des anomalies mineures du pyélogramme
- une cryptorchidie bilatérale
- une cardiopathie à type de canal artériel
- un très important retard staturo-pondéral de l'ordre de quatre dérivations standard et une débilité profonde.

L'intérêt de cette observation réside dans l'importance des manifestations respiratoires réalisant des infections répétées et finalement une grande insuffisance respiratoire chronique.

Le bronchogramme a permis de mettre en évidence des anomalies importantes du système bronchique droit.

Cette constatation n'avait pas encore été faite dans les descriptiond de syndrome de RUBINSTEIN TAYBI.

ETUDE DU SYNDROME DE RUBINSTEIN - TAYBI

1 - HISTORIQUE

En 1963, Jack H. RUBINSTEIN et H. TAYBI rapportent sept observations (38) d'enfants présentant :

- un retard mental
- des anomalies despouces et des orteils
- une dysmorphie faciale
- et des épisodes d'infections respiratoires mal expliqués

Un an après, COFFIN (5) décrit six nouvelles observations concernant : trois garçons et trois filles de 4 à 15 ans et conclut qu'il s'agit d'une nouvelle entité clinique et d'étiologie non connue.

Puis d'autres observations sont décrites à nouveau par :

- en 1965 Rubinstein et Taybi (40)
- en 1966 par Johnson à Los Angelès qui décrit six cas : quatre filles et deux garçons de trois semaines à 3 ans 8 mois, et pose le problème d'une génopathie (19)

Au cours des années suivantes de nombreux auteurs donnent de nouvelles observations :

- au Canada : Robinson-Miller Cook et Tischler (1966) (35)
- en Angleterre : JANCAR (1965)(16) ; Berg, Smith, Ridler, Dutton, Green et Richards (1966) (2) ; Mac Arthur (1967) (28)
- Le premier cas français est publié en 1964 par Job, Rossier, de Grandprey (18)
- En Amérique du Sud : Latuff, Yamin, Quintero (24)

- et en Italie par Principi (1966) (34) qui s'intéresse également à ce syndrome.
- 31 observations sont confrontées à Copenhague en 1964 à l'occasion d'un Congrès sur les déficiences mentales
- En 1967, 70 observations. Rubinstein la même année effectue une étude d'ensemble de 75 observations.
- 114 observations sont répertoriées aujourd'hui.

2 - FREQUENCE

Dans le cadre du syndrome, le sex ratio est de 50 - 50 environ avec cependant une légère prédominance chez les filles.

Sur un total de 4 838 patients de trois établissements de retardés mentaux d'Ontario, on a dénombré en 1968 seize cas de Rubinstein Taybi, soit une fréquence de 1/300.

	GARCONS	FILLES	TOTAL
RUBINSTEIN TAYBI	5	11	16
SANS RUBINSTEIN TAYBI	2864	1958	4822
TOTAL	2869	1969	4838

L'âge de ces malades s'échelonne de la naissance à 49 ans. La maladie peut être reconnue dès les premiers mois de la vie. Le malade de Gerbeaux était âgé de cinq mois (11).

3 - ETUDE CLINIQUE

A la lumière des 114 cas actuellement rapportés, l'individualité de de syndrome est bien définie. Son diagnostic se fait sur la constatation de deux grandes catégories de symptômes :

- 1) Les uns sont considérés comme des signes majeurs, ils sont constants et leur existence est nécessaire et suffisante pour affirmer le diagnostic
- 2) Les autres sont secondaires. Ils sont fréquents mais inconstants. Ils sont d'ailleurs très nombreux.

Les signes majeurs

Ils sont au nombre de cinq et leur association permet une quasi certitude. Ce sont :

1 - Des anomalies des pouces et des orteils.

Ceux-ci sont larges, plats, espacés dans leur segment proximal, renflés en massue à leur extrémité qui est faite d'une **phalange**tte très courte, aplatie et élargie en spatule.

L'anomalie peut se localiser seulement au pouce et au gros orteil.

Cet élargissement intéresse plus les parties molles que l'os.

Des anomalies radiologiques peuvent être observées touchant la phalange terminale qui peut être dédoublée longitudinalement. Cette déformation peut prendre une telle ampleur que le pouce peut paraître en subluxation externe.

Le gros orteil est en Hallux Valgus

On a également décrit des paronychies des doigts ayant parfois contraint à une exérèse de l'ongle.

Une absence bilatérale de la deuxième phalange du gros orteil et un sixième orteil.

2 - La dysmorphie cranio-faciale

Elle donne à tous ces sujets un petit air de famille permettant très souvent la suspicion du diagnostic dès la simple inspection. (figures 29 à 32)

- Les yeux aux sourcils épais, arqués sont souvent exorbités, les fentes palpébrales ont une orientation anti-mongoloïde, l'épicanthus est fréquent, le strabisme également. Ils sont souvent atteints d'une exotropie alternante et d'un nystagmus de fixation.

- Le nez est aquilin, en bec d'oiseau, à base assez large et aplatie, donnant un aspect d'hypertélorisme avec ensellure peu marquée. Le septum inter-narinaire descend plus bas que les ailes, ce signe est très important.

- La bouche est petite, le palais ogival fréquent. Un cas de double arcade dentaire a été signalé. La langue est volumineuse, cordiforme, le frein lingual est court. Il existe un certain degré de rétrognatisme.

- Le crâne est souvent petit avec périmètre cranien inférieur à la normale.

- Sur le front existe fréquemment un naevus flavens

- Les oreilles présentent des anomalies positionnelles, elles sont souvent implantées bas ; et des anomalies morphologiques, elles sont grandes et mal ourlées.

Nos malades présentent de façon évidente ce syndrome dysmorphique

3 - Le retard mental

C'est un signe constant du syndrome.

Le quotient intellectuel est de 36. Il s'échelonne suivant les observations entre 17 et 80, le plus élevé étant noté dans une observation d'un garçon de 8 ans $\frac{1}{2}$ (40).

Toutes les acquisitions psycho-motrices sont retardées.

C'est le cas : du langage articulé

du langage expressif

de la marche, souvent d'un apprentissage pénible, impossible sans aide, elle demeure maladroite, un peu caricaturale avec pieds plats, coudes et genoux fléchis (17) (figure: 33)

Sur le plan affectif, ces enfants sont doux, coopérants, empressés et souvent très attachants. Pour l'un de nos deux enfants il existe une débilité profonde, pour l'autre le pronostic mental est réservé.

4 - Le retard statural

est également constant, en général aux environs de 3 à 5 dérivations standard, avec des déficits staturaux entre 3 et 20 %.

Ce retard est net pour nos deux observations (entre trois et quatre dérivations standard).

5 - La cryptorchidie

quant à elle est uni ou bilatérale, elle est très fréquente.

En général le développement sexuel et la puberté sont normaux.

Cette cryptorchidie n'est présente que dans notre deuxième observation.

Tels sont les signes majeurs caractéristiques de ce syndrome, leur association permet le diagnostic.

Le tableau montre la fréquence observée des différents signes sur les 114 observations retenues par Rubinstein (29).

	Nombre d'anomalies	Nombre de cas observés
Elargissement des pouces et des gros orteils	114	114
Retard psycho-moteur	108	108
Fentes palpébrales anti-mongoloïdes	104	107
Palais ogival	99	103
Nez busqué ou long et fin	97	111
Microcéphalie inférieure à 50 %	93	96
Hypertélorisme	78	90
Strabisme	74	97
Elargissement de la racine du nez	70	102
Anomalies des oreilles	66	99
Elargissement des phalanges	63	87
Septum nasal	62	84
Difficultés alimentaires du premier âge	57	75
Rétrognathie	54	79
Ectopie	44	51

Les signes secondaires

Ils sont nombreux, inconstants, n'emportant pas à eux seuls la conviction, mais pourtant utiles pour une meilleure connaissance de ce syndrome.

On a décrit :

1 - Des signes neurologiques

Hypotonie, constante, contrastant avec une hyperréflexivité surtout des membres inférieurs, expliquant cette démarche raide, pointes des pieds en rotation externe, tronc fléchi sur les hanches, déjà évoquée.

Une hyperlaxité ligamentaire est habituelle

La comitialité avec perturbation électroencéphalographiques de type dysrythmique, paroxystiques ou permanentes, non focalisées, est fréquente.

Un certain degré d'atrophie cérébrale avec :

- distension ventriculaire constatée à l'encéphalographie gazeuse
- kyste du septum pellucidum
- absence de bourrelet du corps calleux neurilemme intra-spinal avec élargissement du trou vertébral C3 - C4, vérifiés anatomiquement.

Notre premier malade a présenté des crises convulsives. Dans les deux observations il existe des anomalies de l'électroencéphalogramme.

2 - Des atteintes viscérales

qui peuvent être diverses et multiples, et au premier rang desquelles il faut signaler :

a) des troubles respiratoires avec :

- Détresse néo-natale (29 - 36)
- Infections bronchiques à répétition de la première enfance, présentes dans 53 des 71 cas où elles ont été recherchées parmi les 114 cas étudiés.
- Pharyngites et rhinobronchites, parfois compliquées d'atélectasie segmentaire du lobe supérieur droit ayant fait évoquer parfois une mucoviscidose. Le test de la sueur a permis d'écarter ce diagnostic.

Verne Caradus et G. Turner signalent la fréquence de ces troubles respiratoires et citent trois sur dix de ces malades qui ont été suspects de mucoviscidose avant que ne soit découvert leur retard mental, l'un d'entre eux présentait des signes de fibrose pulmonaire.

Dans notre deuxième observation, les problèmes respiratoires sont au premier plan. Ils apparaissent dès la naissance sous la forme d'une cyanose, d'une toux avec troubles de la déglutition. Ils se poursuivent par des infections respiratoires dont l'une majeure revêt l'aspect d'une broncho-pneumonie. Ils entraînent finalement une insuffisance respiratoire chronique avec hypertension pulmonaire. La bronchographie a montré des anomalies importantes du système bronchique. A notre connaissance, ces anomalies n'ont pas été signalées antérieurement dans le syndrome de Rubinstein Taybi.

b) Les anomalies cardiaques sont moins fréquentes il peut s'agir de

- communication inter-auriculaire
- d'insuffisance aortique
- de canal artériel (17)
- dans un cas, la nécropsie a révélé une fibro-élastose de l'endocarde (17)

Il est possible que des décès précoces en rapport avec ces troubles respiratoires et cardiaques soient survenus chez des enfants porteurs d'un syndrome de Rubinstein Taybi qui sont restés méconnus.

Chez notre deuxième malade il existe un canal artériel à faible débit.

c) Anomalies rénales

Les urographies intra-veineuses ont révélé :

- une agénésie rénale (40)
- une duplication rénale (5)
- une dilatation urétérale (19)
- une hydronéphrose bilatérale avec anomalie d'implantation des uretères
- une lithiase rénale (18)
- une lithiase urétérale ayant conduit à la néphrectomie (18)
- un rein multicaliciel présentant plus de 40 cavités, allongé en boudin dans la fosse lombaire droite avec une discrète hydronéphrose pyélique et net retard d'élimination, uretère dilaté sans obstacle inférieur (1)
- des anomalies morphologiques vésicales
- un diverticule vésical
- une valvule urétérale (43)
- enfin d'infections urinaires qui ont été à l'origine de la découverte du syndrome

Chez notre deuxième malade il existe des anomalies mineures du pyélogramme.

d) Les anomalies squelettiques signalées sont également nombreuses et fréquentes. Au niveau du crâne on a pu observer une cranio-synostose des sutures sagittales et coronale opérée à l'âge de six mois (43)

- une largeur inusitée du trou occipital (foramen magnum)
- une fermeture tardive de la fontanelle antérieure
- un élargissement des sutures
- une plagiocéphalie
- une selle turcique anormalement profonde (38)
- des empreintes digitiformes très marquées (34)
- une absence de sinus frontaux au-delà de l'âge de dix ans (5)

Thorax : il peut s'agir de déformation

- en entonnoir
- de fusion de la première et de la deuxième côte (38)
- du thorax en carène
- d'une insertion directe de la troisième côte sur le sternum (38)

Vertébres : on a décrit

- un spina-bifida avec myélo-méningocèle (40)
- une cypho-scoliose (5)
- une absence de fermeture de l'arc de C1 (38 - 19)
- une vertèbre lombaire surnuméraire (5)

Bassin : L'examen du bassin peut montrer :

- une hypoplasie des ailes iliaques (16)
- une coxa-valga (18)
- un élargissement des ailes iliaques
- une diminution des angles acétabulaire et iliaque.

Main : au niveau de la main on peut observer :

- une duplication phalangienne partielle du pouce, du gros orteil
- un élargissement "en houppe" des phalanges distales
- une subluxation du pouce

Les anomalies squelettiques sont retrouvées dans nos deux cas.

SYMPTOMATOLOGIE	ANOMALIES PRESENTES	ABSENTES	NON RECHERCHEES
Retard âge osseux 50 %	47	7	60
Anomalies thoraciques	35	28	51
Anomalies vertébrales	31	19	64
Anomalies pelviennes	13	6	95

e) Anomalies du dermatoglyphe

Il est nécessaire de réserver une place à part à cet élément des plus intéressants de ce syndrome.

Si l'aspect du dermatoglyphe n'est pas spécifique il n'en est pas moins très évocateur.

Ces anomalies, uni ou bilatérales sont le fait ;

- de figures anormales au niveau de la région thénarienne et du premier espace inter-digital
- de boucles abondantes et de tourbillons au niveau du pouce.
- d'arche et pelote au niveau du troisième espace inter-digital

- de figures anormales de la région hypothénarienne
- d'angle A.T.D. anormalement ouvert
- de figures très particulières de la zone hallucale au niveau du pied

Tableau de Jelin et Saint Rome (1967) (17)

	JELIN St ROME	ROBINSON et Coll.		JANCAK
		1	2	
Pli simiesque ou forme de transition uni ou bilatérale de la ligne sumienne	-	-	-	-
Triradius axial et position proximale de T	+	+	+	+
Nombre de crêtes de la pulpe des dix doigts	↗	?	↘	?
Aspects figuratifs hypothénariens	+	+	+	+
Formations thénariennes palmaires	-	+	+	-
Boucles distales au niveau du 4ème espace inter-digital	+	+	-	+
Formations thénariennes plantaires	+	?	?	+
Terminaisons tibiales des triradii sous-digitaux a,b,c,d, des régions plantaires	+	?	?	+
Boucles péronières sur les gros orteils	+	?	?	+

Des anomalies du dermatoglyphe sont présentes dans nos deux observations.

AUTEURS	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE DE SUJETS PRESENTANT DES DERMATOGLYPHES ANORMAUX				ANGLE ATD Moyenne	ARCHES DIGITALES %
		Hypothenar	Thenar 1 ^o espace	Pelotes en 7	Pelotes en 9		
BERG et Coll	6	66,7	50,0	16,7	100,0	53,7 ± 7	10,0
GIROUX et MILLER	18	66,7	88,8		60,5	55,0	17,4
PADFIELD et Coll	16	56,3	56,3	31,3	68,8	48,2 ± 1,8	16,3
GRUPE TENCIN d'ECOLIERS CANADIENS	1000	37,0	11,3	3,0	40,4	49,9	5,3

f) Autres anomalies possibles

On a signalé quelquefois :

- une hirsutisme
- des chéloïdes, noevus frontal déjà signalé ainsi que noevus nuqual
- des angiomes, des télangiectasies
- un sinus pilonidal
- une exophtalmie
- une mammelle surnuméraire (19 - 20 - 35)
- une obésité de type gynoïde (18 - 20)
- un ptosis

Tel est l'aspect clinique du syndrome deRubinstein Taybi fait :

- d'anomalies majeures permettant un diagnostic relativement facile
- enrichies fréquemment d'anomalies secondaires

En fait, le diagnostic est souvent posé sur "une impression"
à l'examen attentif de ces malades qui se ressemblent.

Les examens complémentaires

Ils n'apportent au diagnostic que la contribution deleur négativité :

- le bilan phospho-calcique
- la glycémie
- l'hémogramme
- l'examen du liquide céphalo-rachidien
- le bilan rénal
- une étude des électrolytes, acides aminés, lipides sanguins et urinaires

- l'électrophorèse des protides plasmatiques

sont normaux, hormis une exceptionnelle amino-acidurie (36).

L'étude génétique

est décevante

- le caryotype s'est révélé normal dans tous les cas ce qui permet un diagnostic différentiel précoce d'avec la trisomie 13 - 15, diagnostic difficile car une telle anomalie présente dans certaines formes frustes quelques analogies symptomatiques (44).

- Le sexe chromatinien correspond au phénotype du sujet dans tous les cas

- L'étude généalogique n'a rien révélé de particulièrement convaincant si ce n'est deux cas dans une même fratrie (17)

4 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les signes majeurs de la maladie permettent de porter un diagnostic précoce :

- Chez un Nouveau-né dans une observation de Martin (30)
- au sixième mois dans une observation de Frezal
- au cinquième mois dans celle de Gerbeaux

Il faut cependant distinguer le syndrome de Rubinstein Taybi de certaines encéphalopathies avec dysmorphie faciale.

C'est ainsi qu'on est appelé parfois à discuter

1 - le syndrome de Hallermann-Streiff-François

qui associe à une inconstante arriération mentale, un nanisme harmonieux, une dysmorphie faciale un peu semblable, une atrophie cutanée avec hypotrichose, des anomalies dentaires, une voûte palatine ogivale, une microphthalmie et cataracte congénitale bilatérale.

Mais il n'y a pas :

- d'obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales,
- et surtout d'anomalies caractéristiques des pieds et des mains.

2 - La dysostose mandibulo-faciale de Franceschetti-Zwahlen

avec dysmorphie faciale, anomalies oculaires et auditives

mais il n'y a :

- ni retard staturo-pondéral
- ni arriération mentale
- ni malformations digitales

3 - Le nanisme à tête d'oiseau de Virchow et Seckel

avec sa dysmorphie faciale se rapprochant de celle du syndrome de Rubinstein Taybi, son retard mental et staturo-pondéral, ses anomalies oculaires.

mais on ne retrouve pas

- l'obliquité caractéristique des fentes palpébrales
- ni surtout les anomalies digitales de ce syndrome.

4 - Nous ne ferons que citer certains syndromes qui prêtent

peu confusion tels :

- Le syndrome de Cockayne

avec sa dysmorphie faciale, sa surdi-mutité, sa cécité avec rétinite pigmentaire son nanisme et son retard mental, mais pas d'anomalie au niveau des mains

- Le syndrome de Laurence-Moon-Bield-Bardet

mais il existe une poly ou syndactylie, des troubles endocriniens (hypoplasie testiculaire), des anomalies oculaires.

- L'acrocéphalo-syndactylie d'Apert

avec son retard mental, ses anomalies faciales ressemblant au syndrome de Rubinstein Taybi, mais les anomalies des extrémités consistent en une syndactylie vraie sans élargissement en houppes des phalanges, et il y a une fermeture prématurée des sutures craniennes, fait signalé une seule fois dans le syndrome de Rubinstein Taybi.

- La dysostose cléido-cranienne de Pierre Marie et Sainton

qui associe : dysmorphie faciale avec élargissement des sutures craniennes et persistance de l'ouverture de la fontanelle, voûte palatine ogivale, des modifications des dernières phalanges des mains et des pieds, mais il s'y associe une aplasie totale ou partielle des clavicules, des anomalies de la région ischio-pubienne et la maladie se transmet sur le mode autosomique dominant.

- La progeria

ou syndrome de Hutchinson-Gilford

avec nanisme, dysmorphie faciale, faciès vieillot, calvitie, saillie des veines épicroraniennes, ostéoporose.

- La Trisomie D1 ou Trisomie 13 où la confusion est possible à la naissance en raison des pouces et orteils larges et anomalies radiologiques semblables et quand les signes classiques (gueule de loup, microcéphalie, microphthalmie) ne sont pas retrouvés. Le diagnostic appartient alors à l'étude du caryotype.
- La dysostose cranio-faciale de Crouzon : dysmorphie cranio-faciale en chapeau de clown, nez en crochet, exophtalmie et prognathisme.
- Le syndrome d'Ellis Van Creveld : avec polydactylie des mains et des pieds, déformation osseuse pseudo-achondroplasique, malformations cardiaques, dysplasie ictodermique et retard mental.
- Enfin Coffin vient de présenter trois observations voisines du syndrome de Rubinstein Taybi, mais avec une forme particulière du nez et de la bouche et où l'élargissement de la dernière phalange s'associe à un allongement du pouce et du gros orteil.

C'est poser le problème des formes cliniques et des variantes symptomatiques ainsi que celui des formes frustes dont un cas cité ne fut évoqué que sur des radiographies comparatives avec les clichés standards normaux du même âge.

En fait de cette longue énumération il ressort que le diagnostic de Rubinstein Taybi est aisé car aucune de ces maladies n'associe les grands critères majeurs qui définissent le syndrome.

5 - HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

A l'analyse de l'historique de ce syndrome, une embryopathie, une aberration chromosomique ou une anomalie génétique ont été envisagées.

1) Une embryopathie

secondaire à un agent tératogène : viral

toxique

physique (rayons X)

mais on ne relève dans la littérature que trois cas de rubéole maternelle () sur les 114 connus. Aucune notion d'absorption de toxiques au cours de la grossesse ni d'exposition anormale aux radiations ionisantes.

2) Une aberration chromosomique

réalisant soit une anomalie de nombre, soit une anomalie de structure de certains chromosomes a été envisagée

3) Reste l'hypothèse la plus vraisemblable de l'anomalie génétique

Il ne s'agit pas d'une tare dominante car l'étude généalogique n'a jamais retrouvé le syndrome chez les parents et les descendants sont normaux.

Il ne s'agit pas d'une tare recessive liée au sexe car elle serait transmise seulement aux garçons or il existe une proportion égale de filles et de garçons atteints.

Il s'agirait donc d'une tare à transmission autosomique récessive en effet :

- les parents sont phénotypiquement normaux
- les deux sexes sont également atteints
- les fratries étudiées sont trop pauvres pour pouvoir donner des éléments statistiques de valeur

Théoriquement un quart des enfants d'un couple hétérozygote pour la tare devrait être porteur du syndrome. Cependant à l'appui de cette hypothèse, il a été constaté chez la soeur d'une petite fille porteuse d'un syndrome de

Rubinstein Taybi, des anomalies des extrémités, un retard psychique, moteur et staturo-pondéral ainsi que des anomalies dermatoglyphiques.

Nous rapportons pour notre part lors de notre première observation, la présence chez une cousine de malformations pouvant faire penser au syndrome de Rubinstein Taybi. Lors de la deuxième de nos observations la présence chez la mère du petit Thierry et chez sa soeur d'un nez aquilin fortement busqué et de pouces larges.

Cette observation pose la question de l'existence de formes frustes du syndrome, de la pénétrance éventuelle du gène responsable et de la multiplicité des gènes impliqués

6 - PROBLEMES THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIC

Ce sont ceux des multiples symptômes et malformations précédemment décrits : respiratoires

cardiaques

urinaires

C'est ainsi que certaines malformations cardiaques ou rénales ont justifié le recours chirurgical. Et l'on a vu dans certains cas un rattrapage du retard staturo-pondéral. C'est souligner la part qui revient éventuellement aux malformations viscérales, dans ce retard.

Le pronostic vital est comme on l'a vu variable mais toujours réservé. En réalité il est lié à longue échéance à la gravité des lésions viscérales.

C O N C L U S I O N

Nous avons observé ici deux observations d'enfants âgés l'un de cinq ans, l'autre de ~~xix~~ dix mois présentant les anomalies faciales et squelettiques caractéristiques du syndrome de Rubinstein Taybi c'est à dire :

- la dysmorphie cranio-faciale
 - la déformation des pouces et des orteils
 - l'arriération mentale
 - le retard statural
- et la cryptorchidie pour l'un des deux seulement

Ces éléments constituent les signes majeurs de ~~se~~ syndrome sans lesquels le diagnostic n'est pas possible.

Beaucoup d'autres anomalies ont été décrites. Il nous a particulièrement intéressé de retrouver et de préciser les manifestations respiratoires de cette affection chez l'un de nos enfants.

A cette occasion, il a été possible grâce à la bronchographie de décrire des anomalies bronchiques probablement congénitales, qui jusqu'alors n'avaient pas été signalées dans les 114 cas de la littérature.

Dans notre observation les troubles respiratoires sont au premier plan et mettent à brève échéance en jeu le pronostic vital.



Figure 0



Figure 1



Figure 2



Figure 3



Figure 4



Figure 5



Figure 6



Figure 7



Figure 8



Figure 9



Figure 10



Figure 11



Figure 12



Figure 13



Figure 14



Figure 15



Figure 16

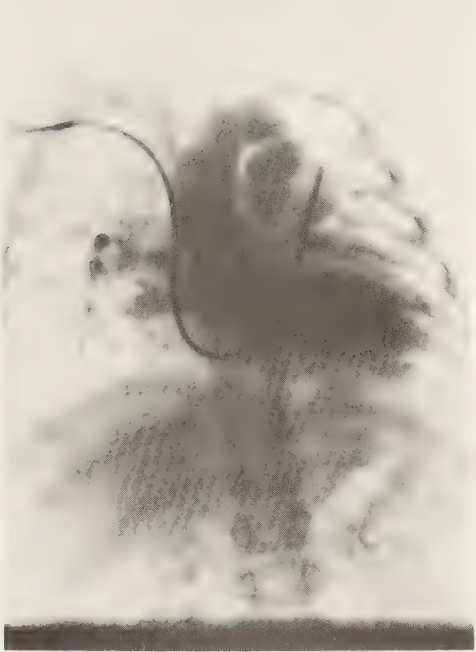


Figure 17



Figure 18

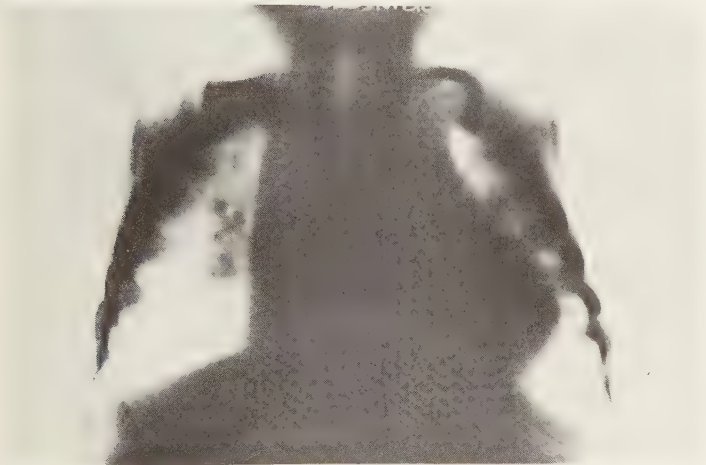


Figure 19



Figure 20



Figure 21



Figure 22



Figure 23



Figure 24



Figure 25



Figure 26

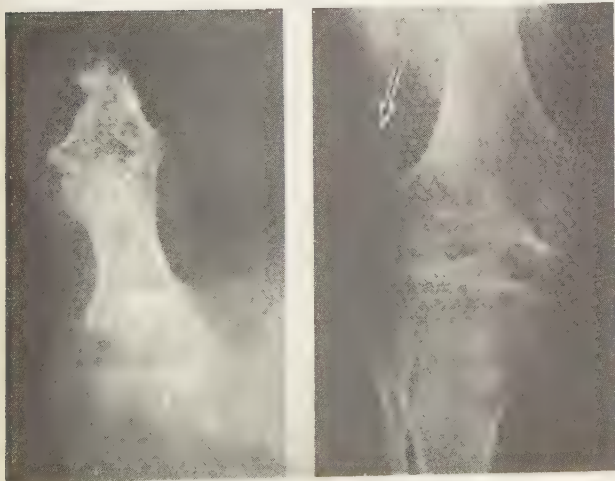


Figure 27

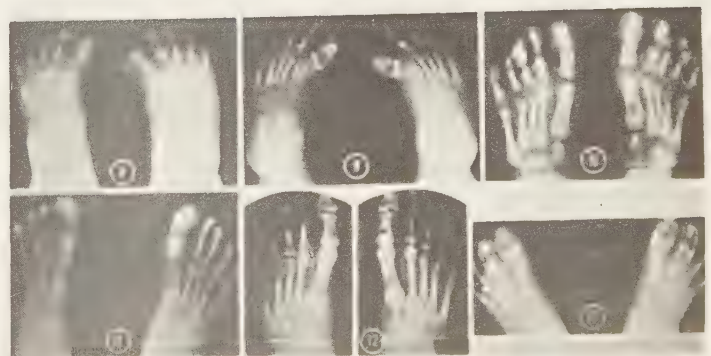


Figure 28



Figure 29



Figure 30



Figure 31



Figure 32



Figure 33

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BERAUD C. ; DAVID M. ; CRUAU D. ; SAVIOZ C.
Rein multicaliciel et syndrome de Rubinstein Taybi
Journal of Radiologie 1970 ; 3 ; 4

- 2 - BERG J.M. ; SMITH G.F. ; RIDLER M.A. ; DUTTON G. ; GREEN E.A. ; RICHARDS B.W.
On the association of broad thumbs and first toes with other physical
peculiarities and mental retardation
Mental Defect Research 1966

- 3 - BLANK (Mme) M.F. ; BRAUN WALLON S. et GUILLAUMET M.L.
Deux cas avec glaucome
Bulletin Soc. Ophtal. Franç. 1968 ; 2

- 4 - CARADUS VERNE et TURNER Gillian
The Medical Journal of Australia 1970 ; 2 - 5 ; n° 18

- 5 - COFFIN G.S.
Six cas numérotés
American Journal of Diseases of Children 1964 ; 4

- 6 - COIGNET J. ; AUBRESPY P. ; PASSERON P. ; SITRUK S.
Archives Françaises de Pédiatrie 1969 ; 8 - 9

- 7 - CRUS G.
Minerva Pediatrice 1967 ; 21 ; 1

- 8 - DUDDING B.A. ; GORLIN R.J. ; LANGER L.O.
American Journal Disease of Children 1967

- 9 - FALBE HANSEN J.
Actival Ophtalm 1969 ; 1 ; 47

- 10 - FREZAR J. ; GALILAR J.C. ; DOMMERGUES J.P. ; de GROUCHY J. ; ROYER P.
Archives Françaises de Pédiatrie 1968 ; 25 ; 116
- 11 - GERBEAUX J. ; PARIENTE J. ; COSTIL J.
Un cas de syndrome de Rubinstein Taybi chez un enfant de cinq mois
Archives de Pédiatrie 1968 ; 25 ; 465
- 12 - GIOVANUCCI M.L. ; CALABRI G.
Deux cas étudiés au point de vue chromosomique
Haematologica 1969 ; 12 ; 54
- 13 - GIROUD T. ; MILLER J.R.
Dermatoglyphies of the broad thumb and great toe syndrom
American Journal Dis of Child 1967 ; 113 ; 207
- 14 - GRAWINGHOFF J. ; JOST M.
Moihr. Kinderk 1970 ; 8
- 15 - HAYEM ; BOISSE ; RETHORE ; HAMBOURG ; MOZZICONACCI
Pédiatrie 1970 ; 1 - 2 ; 89
- 16 - JANCAR
Journal of mental defic. Research Rubinstein Taybi's syndrome
1965 ; 9 ; 265 - 270
- 17 - JELIU Gloria ; SAINT ROME G.
A propos d'une observation
Union Médicale du Canada 1967 ; 1 ; 22
- 18 - JOB J.C. ; ROSSIER A. ; de GRANDPREY J.
Etude sur les nanismes constitutionnels. Le syndrome de Rubinstein
Taybi
Semaine des Hopitaux de Paris 1964 ; 11 ; 646

19 - JOHNSON C.F.

Broad thumbs and broad great toes with facial abnormalities and mental retardation (six cases)

The Journal of Pediatrics 1966 ; 68 ; 942 - 951

20 - HUSHNICK T.

American Journal Disease of Children 1966 ; 1 ; 95 - 98

21 - LAMY M. ; JAMMET M.J. ; AJJAN N. ; ALIBERT L. ; BOULESTEIX J.

Le syndrome de Rubinstein Taybi

Société Française de Pédiatrie - Archives Françaises de Pédiatrie 1964 ; 21

22 - LAMY M.

Le syndrome de Rubinstein Taybi

Archives Françaises de Pédiatrie 1967 ; 24 ; 472

23 - LATUFF H. ; YAMIN J. ; DIAZ QUINTERO

Alteracion de los dedos de manons y pied anomalies faciales y retards mental

Bol. Hospit. Minos 1964 ; 6 ; 195

24 - LATUFF H. ; YAMIN J. ; DIAZ QUINTERO

Arch. Venezuel. Puericulture 1965 ; 28 ; 97 - 107

25 - LEFEBVRE G. ; NUYTS J.P.

Le syndrome de Rubinstein Taybi

La Médecine Infantile 1968 ; 6 ; 399

26 - LEVY - LEBLOND E. ; D'ALNITZ M. ; VAILLANT J.M. ; MAROTAUX P.

Le syndrome de Rubinstein Taybi : à propos de quatre observations.

Arch. Franç. de Pédiatrie 1969 ; 26 ; 523

27 - LORRAIN Cl. (Mme)

Le syndrome de Rubinstein Taybi

Thèse Paris 1967

28 - MAC ARTHUR R.G.

The Rubinstein Taybi syndrom : broad thumbs and great toes, Facial abnormalities and mental retardation
Canad. Med. Ass. J. 1967 ; 96 ; 462

29 - MAILLARD E. ; DUBOIS B. ; WALBAUM R.

Une observation
Lille Médical 1971 ; 1

30 - MARTIN C. ; BEAUVIEUX ; BILDSTEIN G. ; CASSARD M.

Le cas d'un nouveau-né de 6 jours
Archives Françaises de Pédiatrie 1968 ; 25 ; 480
Bordeaux Médical 1968 ; 6 ; 1225

31 - PADFIELD C.J. ; PARTINGTON M.W. ; SIMPSON N.E.

The Rubinstein Taybi syndrome
Arch. of Disease in Childhood 1968 ; 43 ; 94

32 - PEDROCINI S. ; CUGINI A.

Minerva Ped. 1969 ; 14 ; 4

33 - POITOUT M. ; JOC J.C. ; ROSSI A.

Med. Inf. 1968 ; 8 ; 9

34 - PRINCIPI W.

Minerva Ped. 1966 ; 20 ; 1037

35 - ROBINSON G. ; MILLER C. ; COOK J.R. ; TISCHLER E.G.

American Journal Disease of Children 1966 ; 3 ; 287

36-ROHLFING B. ; LEWISK ; SINGLETON E.B.

American Journal Disease of Children 1971 ; 1 ; 121 ; 71

37 - ROHMER F. ; COLLARD M. ; B APST J. (Mme) ; MICHELETTI G.

Revue d'Oto-neuro-ophtalmologie 1970 ; 9 - 10 ; 306

38 - RUBINSTEIN J.H. ; TAYBI H.

Broad thumbs and toes and facial abnormalities ; a possible mental retardation syndrome

American Journal of Diseases of Children 1968 ; 105 ; 588 - 608

39 - RUBINSTEIN J.H.

On the scientific study of mental retardation

Congrès de Copenhague 1964 ; 2 ; 812

40 - RUBINSTEIN J.H. ; TAYBI H.

Broad thumbs and toes and unusual facial features ; a probable mental retardation syndrome

American Journal of Roentgenology 1965 ; 93 ; 362 - 366

41 - RUSSEL N.A. ; HOFFMANN H.J. ; BAIN H.W.

Neurilemmome intramedullaire associé au syndrome de Rubinstein Taybi
Pédiatrie 1971 ; 2 ; 444

42 - SALMON M.A.

Arch. Dis. Child 1968 ; 2

43 - SELLEM C. ; SALK B. ; MONNET P.

Pédiatrie 1970 ; 1 ; 2

44 - SENESAE L.

Archives Françaises de Pédiatrie 1969 ; mars ; 361

45 - Symposium sur le syndrome de Rubinstein Taybi

Compte-rendu du premier Congrès sur l'arriération mentale

M. JACKSON. ed. 1967 ; 588

46 - TACKENKI M.

Rubinstein Taybi in two siblings gunma

J. Med. Scient. 1966 ; 15

- 47 - VERGER P. ; GUILLARD J.M. ; SANDLER B. ; DUCROS E.
Syndrome de Rubinstein Taybi et lithiase rénale
Rev² de Ped. 1967 ; 4 ; 233 - 235
- 48 - VERGER P. ; GUILLARD J.M. ; SANDLER B. ; DUCROS E.
Arch. Franç. de Pédiatrie 1968 ; 25 ; 479
- 49 - VERGER P. ; GUILLARD J.M. ; SANDLER B. ; DUCROS E.
Bordeaux Médical 1968 ; 6 ; 1225
- 50 - WEILAND R.
Arch. Kindern. ; 1 ; 78 - 90
- 51 - WOLKER A.C. ; COX D.W.
Med. Journal of Australia 1969 ; 2 ; 99 ; 101
- 52 - WILSON ; MIRIAM G.
Rubinstein Taybi syndrome and D1 trisomy syndrome
The Journal of Pediatrics 1968 ; 3 ; 404

